

Skeletal muscle health in aging

Citation for published version (APA):

Grevendonk, L. (2021). *Skeletal muscle health in aging: a focus on mitochondria, metabolism and physical performance*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20211006lg>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20211006lg](https://doi.org/10.26481/dis.20211006lg)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SAMENVATTING

Spiergezondheid en veroudering: een focus op mitochondriën, metabolisme en fysieke functie.

Mensen leven langer dan ooit tevoren en ondanks de voortdurend verbeterende levensverwachting en gezondheidszorg, is het behoud van een goede levenskwaliteit gedurende deze extra jaren niet vanzelfsprekend. Eén van de meest opvallende processen bij het ouder worden is de progressieve afname van spiermassa en spierkracht. Dit verlies van spierkwaliteit is gaat gepaard met functionele beperkingen en het verlies van onafhankelijkheid in dagelijkse activiteiten, maar ook met metabole stoornissen en een groter risico op chronische ziekten. Eén van de veronderstelde oorzaken van het verlies van spiergezondheid tijdens veroudering is de afname van de mitochondriële capaciteit. Dit proefschrift beoogt een beter inzicht te krijgen in de rol van het mitochondriële metabolisme in de afname van de spiergezondheid tijdens veroudering. Daarbij is tevens aandacht voor verschillende andere factoren die tijdens het verouderingsproces vaak gelijktijdig veranderen, zoals een afname van fysieke activiteit en veranderingen in lichaamssamenstelling. Inzichten in het proces van spierveroudering op fysiologisch en moleculair niveau kunnen bijdragen aan de verdere ontwikkeling van optimale strategieën om ook op oudere leeftijd een goede (spier)gezondheid en levenskwaliteit te behouden.

Mitochondriën zijn geen op zichzelf staande organellen, maar vormen strak gereguleerde, dynamische netwerken. Om te kunnen voldoen aan de fluctuerende energiebehoeftes van de cel worden deze netwerken voortdurend opgebouwd, afgebroken en onderworpen aan strenge kwaliteitscontroles. Om de gepaste morfologie en functie te behouden, kunnen slecht functionerende delen van mitochondriële netwerken worden afgesplitst en afgebroken via een proces dat mitofagie wordt genoemd. Daarnaast kunnen nieuwgevormde mitochondriën fuseren met andere mitochondriën om zo het mitochondriële netwerk aan te passen aan de fysiologische benodigdheden van de cel. Een goede dynamiek van het netwerk is essentieel voor het behoud van een optimale mitochondriële functie. **Hoofdstuk 2** bestudeert de beschikbare literatuur over verstoringen in de regulatie van mitochondriële netwerken bij veroudering. Deze literatuurstudie laat zien dat een

afwijkende mitochondriële dynamiek en verminderde kwaliteitscontrole gerelateerd zijn aan de gezondheid van skeletspieren bij veroudering. De conclusie is ook dat er meer humane studies nodig zijn om de onderliggende mechanismen te begrijpen en nieuwe therapieën te ontwikkelen om de verstoorde mitochondriële dynamiek bij ziekte en veroudering aan te pakken.

Of de afname van de mitochondriële functie tijdens het ouder worden verklaard wordt door de toenemende (chronologische) leeftijd of meer door een leeftijdsgebonden afname in fysieke activiteit is nog onduidelijk. In **hoofdstuk 3** werd daarom het effect van leeftijd op mitochondriële functie en spiergezondheid onderzocht aan de hand van een gedetailleerde fenotypische karakterisering van jongere en oudere personen met vergelijkbare niveaus van fysieke activiteit. Daarnaast werd de invloed van fysieke activiteit op het verouderingsproces onderzocht door een vergelijking te maken in spierfunctie en spiergezondheid tussen getrainde ouderen, ouderen met een normaal niveau van fysieke activiteit en ouderen met een verminderde fysieke functie. Het vergelijken van deze groepen laat zien dat veroudering geassocieerd is met een afname van de mitochondriële functie, inspanningsvermogen, inspanningsefficiëntie, loopstabiliteit, spierfunctie en insulinegevoeligheid. Opvallend genoeg zien we deze afname in ouderen ondanks dat het fysiek activiteitsniveau vergelijkbaar is met dat van jongeren. Tevens voldoen beide groepen qua activiteit aan de algemene aanbevelingen, namelijk een gemiddelde van 10000 stappen per dag. Enkel een forse verhoging van de fysieke activiteit, door middel van regelmatig en intensief te trainen, blijkt de effecten van veroudering op de mitochondriële functie en spierfunctie tegen te kunnen gaan. Daarnaast onderschrijven de waargenomen correlaties tussen mitochondriële capaciteit en inspanningsefficiëntie en insulinegevoeligheid, de rol van mitochondria bij de afname van de spiergezondheid tijdens veroudering. Deze resultaten identificeren de mitochondria als een potentieel therapeutisch doelwit om spierveroudering tegen te gaan en om de fysieke functie te kunnen behouden.

Om beter te begrijpen waarom de mitochondriële functie afneemt met de leeftijd, werden in **hoofdstuk 4** de metabole verschillen in het spierweefsel van de proefpersonen uit hoofdstuk 3 verder onderzocht. Het niveau van 137 metabolieten

(metabole signaalstoffen) werd gedetecteerd en vergeleken in jongeren, ouderen met een normale fysieke functie, getrainde ouderen en ouderen met een verminderde fysieke functie en 65 metabolieten bleken te veranderen met veroudering. Van de metabolieten die verlaagd waren in ouderen ten opzichte van jongeren, was de afname van nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) het meest prominent. NAD⁺ is een essentieel metaboliet dat onder andere nodig is voor verschillende cellulaire processen die betrokken zijn bij oxidatieve fosforylering en energieproductie in de mitochondriën. Interessant is dat **hoofdstuk 4** ook aantoont dat deze afname in NAD⁺ sterker aanwezig is bij ouderen met een verminderde fysieke functie en dat het NAD⁺ niveau bij fysiek getrainde ouderen bijna volledig vergelijkbaar is met dat van de jongeren. NAD⁺ en andere belangrijke metabolieten van het NAD⁺ metabolisme blijken ook sterk te correleren met de mitochondriële functie, het gemiddeld aantal stappen per dag en de spiergezondheid. Deze resultaten tonen de potentie aan van inspanningstraining om gezond ouder te worden en suggereren een cruciale rol van NAD⁺ hierin.

Een mogelijke manier om het aan veroudering gerelateerde verlies in NAD⁺ tegen te gaan is door middel van de suppletie van NAD⁺-precursoren via de voeding. In **hoofdstuk 5** werd het effect onderzocht van een 32 dagen durende suppletie met NAD⁺-precursoren (bestaande uit L-tryptofaan, nicotinezuur en nicotinamide) op de mitochondriële functie en spiergezondheid in ouderen met een lagere fysieke functie. In de controle arm namen alle deelnemers gedurende 32 dagen tevens een controlemiddel, zonder NAD⁺ precursoren. Hierbij was niet bekend in welke volgorde zij de NAD⁺ supplementen en het controlemiddel ontvingen. De studieresultaten tonen aan dat de NAD⁺ concentraties in de skeletspier niet significant verschillen in vergelijking met de controleconditie. Echter is de concentratie van het afbraakproduct methyl-nicotinamide significant hoger na suppletie met NAD⁺-precursoren wat lijkt te wijzen op een verhoging van het NAD⁺ metabolisme. De mitochondriële respiratie capaciteit blijkt niet te verbeteren door suppletie met NAD⁺-precursoren en de inspanningsefficiëntie en spierfunctie blijven onveranderd. Deze resultaten zijn vergelijkbaar met andere studieresultaten over de werkzaamheid van NAD⁺-precursoren via de voeding in mensen. Kortom, de inname van extra NAD⁺-precursoren bestaande uit L-tryptofaan, nicotinezuur en nicotinamide verhoogt de

methylnicotinamide niveaus in de spieren, maar verbetert de mitochondriële capaciteit en spiergezondheid niet in ouderen met een verminderde fysieke functie.

Eén van de meest kritieke complicaties van veroudering is het verlies van evenwichtscontrole en stabiliteit, wat leidt tot een verhoogd risico op vallen en valgerelateerde gevolgen zoals breuken, verdere functionele achteruitgang en immobiliteit. Over het algemeen wordt aangenomen dat spiermassa en kracht essentiële factoren zijn om met grote evenwichtsverstoringen om te gaan. Echter blijkt spierkrachttraining slechts een matig effect te hebben op de evenwichtscontrole. De leeftijdsgebonden afname van spiermassa wordt voornamelijk toegeschreven aan atrofie van type II spiervezels wat leidt tot een afname van de spierkracht. In **hoofdstuk 6** onderzochten we of de karakteristieken van de type II spiervezels al dan niet geassocieerd zijn met de evenwichtscontrole van jonge en oudere personen. Om dit te doen werd de dynamische stabiliteit gemeten tijdens een evenwichtsverstoring op een loopband en werden de spiervezels gekarakteriseerd in spierbiopsies van de jongvolwassenen, normaal actieve ouderen, getrainde ouderen en ouderen met een verminderde spierfunctie. Ondanks de grote variatie in spiervezelverdeling, spiermassa en spierkracht over de verschillende groepen, blijken deze spiereigenschappen niet te correleren met de stabiliteit tijdens deze evenwichtsverstoringen. Dit geeft aan dat valpreventie interventies niet enkel zouden moeten focussen op het verbeteren van de kwaliteit van het spierweefsel, maar dat mogelijk ook de andere verouderingsprocessen moeten worden aangepakt om functionele achteruitgang in ouderen te voorkomen.

Op basis van dit proefschrift kunnen we concluderen dat ondanks het handhaven van de aanbevolen hoeveelheid dagelijkse lichaamsbeweging, veroudering gepaard gaat met een afname van de mitochondriële capaciteit, NAD⁺ metabolisme, spiergezondheid, loopstabiliteit en fysieke functie. Enkel hogere niveaus van fysieke activiteit, bereikt door regelmatig en intensief te trainen, kunnen de effecten tegen gaan van veroudering op het NAD⁺ metabolisme, mitochondriële functie en spiergezondheid. Een beter begrip van de regulatie van mitochondriële functie en de rol van NAD⁺ metabolisme in de spier bieden mogelijk therapeutische aanknopingspunten om de achteruitgang in fysieke functie tegen te gaan en op een gezonde manier ouder te worden.

SUMMARY

Skeletal muscle health in aging: A focus on mitochondria, metabolism, and physical performance

People are living longer than ever before and despite continuously improving life expectancy and healthcare, maintaining a good quality of life during these extra years is not a matter of course. One of the most striking processes of aging is the progressive decline in muscle mass and strength. This loss of muscle quality is associated with functional limitations and loss of independence in daily activities, as well as metabolic disorders and a greater risk of chronic disease. One of the hypothesized causes of the loss of muscle health during aging is the decrease in mitochondrial capacity. This thesis aims to gain a better understanding of the role of mitochondrial metabolism in the decline of muscle health during aging. Attention is also paid to several other factors that often change simultaneously during the aging process, such as a decrease in physical activity and changes in body composition. Insights into the process of muscle aging on a physiological and molecular level can contribute to the further development of to maintain good (muscle) health and quality of life in old age.

Mitochondria form tightly regulated, dynamic networks. To meet the fluctuating energy needs of the cell, these networks are continuously built, broken down, and subjected to strict quality controls. To maintain appropriate morphology and function, malfunctioning portions of mitochondrial networks can be cleaved off and broken down through a process called mitophagy. In addition, newly formed mitochondria can fuse with other mitochondria to adapt the mitochondrial network to the physiological needs of the cell. Good network dynamics are essential for maintaining optimal mitochondrial function. **Chapter 2** examines the available literature on disturbances in the regulation of mitochondrial networks in aging. This literature review shows that aberrant mitochondrial dynamics and impaired quality control are related to skeletal muscle health in aging. It also concludes that more human studies are needed to understand the underlying mechanisms and develop new therapies to address the disrupted mitochondrial dynamics in disease and aging.

Whether the decrease in mitochondrial function during aging is explained by increasing (chronological) age or by an age-related reduction in physical activity is

still unclear. Therefore, in **chapter 3** the effect of age on mitochondrial function and muscle health was investigated by detailed phenotypic characterization of younger and older individuals with comparable levels of physical activity. In addition, the influence of physical activity on the aging process was investigated by comparing muscle function and muscle health between trained older adults, older adults with normal levels of physical activity, and older adults with reduced physical function. Comparing these groups shows that aging is associated with a decrease in mitochondrial function, exercise capacity, exercise efficiency, gait stability, muscle function, and insulin sensitivity. Remarkably, we see this decrease in older adults despite the fact that the physical activity level is comparable to that of young people. Both groups also meet the general recommendations in terms of activity, namely an average of 10,000 steps per day. Only a substantial increase in physical activity, through regular and intensive training, appears to counteract the effects of aging on mitochondrial and muscle function. In addition, the observed correlations between mitochondrial capacity and exercise efficiency, and insulin sensitivity support the role of mitochondria in the decline in muscle health during aging. These results identify the mitochondria as a potential therapeutic target to counteract muscle aging and maintain physical function.

To better understand why mitochondrial function declines with age, in **chapter 4** the metabolic differences in the muscle tissue of the subjects from chapter 3 were further investigated. The level of 137 metabolites (metabolic signaling substances) was detected and compared in young people, the older adults with normal physical function, trained older adults, and older adults with impaired physical function, and 65 metabolites were found to change with aging. Of the metabolites decreased in the older adults compared to the young, the decrease in nicotinamide adenine dinucleotide (NAD^+) was most prominent. NAD^+ is an essential metabolite required for various cellular processes involved in oxidative phosphorylation and energy production in the mitochondria. Interestingly, **chapter 4** also shows that this decrease in NAD^+ is more pronounced in older adults with impaired physical function and that NAD^+ levels in physically trained older adults are almost completely comparable to that of the young. NAD^+ and other metabolites of NAD^+ metabolism have also been found to correlate strongly with mitochondrial function, average steps

per day, and muscle health. These results demonstrate the potential of exercise training for healthy aging and suggest a crucial role of NAD⁺ in this.

A possible way to counteract the aging-related loss in NAD⁺ is through dietary supplementation of NAD⁺ precursors. In **chapter 5**, the effect of a 32-day supplementation with NAD⁺ precursors (consisting of L-tryptophan, nicotinic acid, and nicotinamide) on mitochondrial function and muscle health in older adults with lower physical function was investigated. In the control arm, all participants also took a control product, without NAD⁺ precursors, for 32 days. It was not known in which order they received the NAD⁺ supplements and the control. The study results show that the NAD⁺ concentrations in skeletal muscle do not differ significantly compared to the control condition. However, the concentration of the degradation product methyl-nicotinamide is significantly higher after supplementation with NAD⁺ precursors, which seems to indicate an increase in NAD⁺ metabolism. The mitochondrial respiratory capacity does not appear to be improved by supplementation with NAD⁺ precursors and the exercise efficiency and muscle function remain unchanged. These results are comparable to other study results on the efficacy of dietary NAD⁺ precursors in humans. In short, the intake of additional NAD⁺ precursors consisting of L-tryptophan, nicotinic acid, and nicotinamide increases methyl-nicotinamide levels in muscles but does not improve mitochondrial capacity and muscle health in older adults with a reduced physical function.

One of the most critical complications of aging is loss of balance control and stability, leading to an increased risk of falls and fall-related consequences such as fractures, further functional decline, and immobility. It is generally believed that muscle mass and strength are essential factors for dealing with significant imbalances. However, muscle strength training appears to have only a moderate effect on balance control. The age-related decrease in muscle mass is mainly attributed to the atrophy of type II muscle fibers leading to a decrease in muscle strength. In **chapter 6** we investigated whether or not the characteristics of the type II muscle fibers are associated with balance control in young and older participants. Dynamic stability was measured during a balance disturbance on a treadmill, and muscle fibers were characterized in muscle biopsies from the young adults, normally active older adults, trained older adults, and older adults with impaired muscle function. Despite the large variation in muscle fiber distribution, muscle mass, and muscle strength across

the different groups, these muscle properties do not appear to correlate with stability during these imbalances. This indicates that fall prevention interventions should not only focus on improving muscle tissue quality but may also need to address other aging processes to prevent functional decline in older adults.

Based on this thesis, we can conclude that despite maintaining the recommended amount of daily physical activity, aging is associated with a decrease in mitochondrial capacity, NAD⁺ metabolism, muscle health, gait stability, and physical function. Only higher levels of physical activity, achieved through regular and intense exercise, can counteract the effects of aging on NAD⁺ metabolism, mitochondrial function, and muscle health. A better understanding of the regulation of mitochondrial function and the role of NAD⁺ metabolism in muscle may provide therapeutic leads to counteract the decline in physical function and age in a healthy way.

SOMMARIO

Salute dei muscoli scheletrici nell'invecchiamento: un focus su mitocondri, metabolismo e prestazioni fisiche

Le persone vivono più a lungo che mai e, nonostante il continuo miglioramento dell'aspettativa di vita e dell'assistenza sanitaria, mantenere una buona qualità della vita durante tutti questi anni non è scontato. Uno dei processi più eclatanti dell'invecchiamento, è il progressivo declino della massa muscolare e della forza. Questa perdita di qualità muscolare, è associata a limitazioni funzionali e perdita di indipendenza nelle attività quotidiane, nonché a disturbi metabolici e ad un maggior rischio di malattie croniche. Una delle cause ipotizzate della perdita di salute muscolare durante l'invecchiamento, è la diminuzione della capacità mitocondriale. Questa tesi, mira ad ottenere una migliore comprensione del ruolo del metabolismo mitocondriale nel declino della salute muscolare durante l'invecchiamento. Viene prestata attenzione anche a diversi altri fattori, che spesso cambiano contemporaneamente durante il processo di invecchiamento, come la diminuzione dell'attività fisica e le variazioni della composizione corporea. Approfondimenti sul processo di invecchiamento muscolare a livello fisiologico e molecolare, possono contribuire all'ulteriore sviluppo di strategie ottimali per mantenere una buona salute (muscolare) e una buona qualità di vita in età avanzata.

I mitocondri, sono reti dinamiche strettamente regolate. Per soddisfare le fluttuazioni del fabbisogno energetico della cellula, queste reti vengono continuamente costruite, scomposte e sottoposte a severi controlli di qualità. Per mantenere una morfologia e una funzione appropriate, le parti malfunzionanti delle reti mitocondriali possono essere scisse e scomposte attraverso un processo chiamato mitofagia. Inoltre, i mitocondri di nuova formazione, possono fondersi con altri mitocondri per adattare la rete mitocondriale ai bisogni fisiologici della cellula. Una buona dinamica della rete è essenziale per mantenere una funzione mitocondriale ottimale. Il capitolo 2, esamina la letteratura disponibile sui disturbi nella regolazione delle reti mitocondriali nell'invecchiamento. Questa revisione della letteratura, mostra che le dinamiche mitocondriali aberranti e il controllo di qualità alterato, sono correlati alla salute del muscolo scheletrico nell'invecchiamento. Si afferma inoltre, che sono necessari ulteriori studi sull'uomo per comprendere i meccanismi sottostanti e sviluppare nuove

terapie per affrontare le dinamiche mitocondriali interrotte nella malattia e nell'invecchiamento.

Non è ancora chiaro se la diminuzione della funzione mitocondriale durante l'invecchiamento sia spiegata dall'aumento dell'età (cronologica) o, piuttosto, da una diminuzione dell'attività fisica correlata all'età. Pertanto, nel **capitolo 3**, è stato studiato l'effetto dell'età sulla funzione mitocondriale e sulla salute muscolare, mediante una dettagliata caratterizzazione fenotipica di individui più giovani e più anziani con comparabili livelli di attività fisica. Inoltre, è stata studiata l'influenza dell'attività fisica sul processo di invecchiamento, confrontando la funzione muscolare e la salute muscolare tra anziani che fanno spesso sport, anziani con normali livelli di attività fisica e anziani con funzione fisica ridotta. Il confronto di questi gruppi, mostra che l'invecchiamento è associato a una diminuzione della funzione mitocondriale, della capacità di esercizio, dell'efficienza dell'esercizio, della stabilità dell'andatura, della funzione muscolare e della sensibilità all'insulina. Sorprendentemente, vediamo questa diminuzione negli anziani, nonostante il fatto che il livello di attività fisica sia paragonabile a quello dei giovani. Entrambi i gruppi, soddisfano anche le raccomandazioni generali in termini di attività, ovvero una media di 10.000 passi al giorno. Solo un sostanziale aumento dell'attività fisica, attraverso un allenamento regolare e intensivo, sembra contrastare gli effetti dell'invecchiamento sulla funzione mitocondriale e muscolare. Inoltre, le correlazioni osservate tra capacità mitocondriale, efficienza dell'esercizio e sensibilità all'insulina, supportano il ruolo dei mitocondri nel declino della salute muscolare durante l'invecchiamento. Questi risultati, identificano i mitocondri come un potenziale bersaglio terapeutico, per contrastare l'invecchiamento muscolare e mantenere la funzione fisica.

Per capire meglio perché la funzione mitocondriale diminuisce con l'età, nel **capitolo 4** sono state ulteriormente studiate le differenze metaboliche nel tessuto muscolare dei soggetti del capitolo 3. Il livello di 137 metaboliti (sostanze di segnalazione metabolica), è stato rilevato e confrontato nei giovani, negli anziani con funzione fisica normale, negli anziani allenati e negli anziani con funzione fisica compromessa e, 65 metaboliti, sono stati trovati a cambiare con l'invecchiamento. Dei metaboliti diminuiti negli anziani rispetto ai giovani, la diminuzione della nicotinamide adenina dinucleotide (NAD⁺) è stata la più notevole. NAD⁺, è un metabolita essenziale

richiesto per vari processi cellulari coinvolti nella fosforilazione ossidativa e nella produzione di energia nei mitocondri. È interessante notare, che il capitolo 4 mostra anche che questa diminuzione di NAD^+ è più pronunciata negli anziani con funzione fisica compromessa e che i livelli di NAD^+ negli anziani allenati fisicamente, sono quasi completamente paragonabili a quelli dei giovani. È stato anche scoperto che il NAD^+ e altri metaboliti del metabolismo del NAD^+ sono fortemente correlati con la funzione mitocondriale, i passi medi al giorno e la salute muscolare. Questi risultati dimostrano il potenziale dell'esercizio fisico, per un invecchiamento sano e suggeriscono un ruolo cruciale del NAD^+ in questo.

Un modo possibile per contrastare la perdita di NAD^+ correlata all'invecchiamento, è attraverso l'integrazione alimentare di precursori di NAD^+ . Nel **capitolo 5**, è stato studiato l'effetto di un'integrazione di 32 giorni con precursori NAD^+ (costituiti da L-triptofano, acido nicotinico e nicotinamide), sulla funzione mitocondriale e sulla salute muscolare negli anziani con funzione fisica inferiore. In una delle fasi, tutti i partecipanti hanno anche assunto un prodotto di controllo, senza precursori NAD^+ per 32 giorni. Non era noto in quale ordine ricevessero gli integratori NAD^+ e i prodotti di controllo. I risultati dello studio, mostrano che le concentrazioni di NAD^+ nel muscolo scheletrico, non differiscono significativamente rispetto alla condizione di controllo. Tuttavia, la concentrazione del prodotto di degradazione metilnicotinammide è significativamente più alta dopo l'integrazione con precursori di NAD^+ , il che sembra indicare un aumento del metabolismo del NAD^+ . La capacità respiratoria mitocondriale, non sembra essere migliorata dall'integrazione con precursori NAD^+ inoltre, l'efficienza dell'esercizio e la funzione muscolare rimangono invariate. Questi risultati sono paragonabili ai risultati di altri studi sull'efficacia dei precursori NAD^+ nella dieta nell'uomo. In breve, l'assunzione di precursori NAD^+ aggiuntivi costituiti da L-triptofano, acido nicotinico e nicotinamide aumenta i livelli di metilnicotinamide nei muscoli, ma non migliora la capacità mitocondriale e la salute muscolare negli anziani con una funzione fisica ridotta.

Una delle complicanze più critiche dell'invecchiamento, è la perdita del controllo dell'equilibrio e della stabilità, che porta ad un aumento del rischio di cadute e delle conseguenze ad esse correlate, come fratture, ulteriore declino funzionale e, qualche volta, immobilità. Si ritiene generalmente, che la massa muscolare e la forza siano fattori essenziali per affrontare squilibri significativi. Tuttavia, l'allenamento

della forza muscolare sembra avere solo un effetto moderato sul controllo dell'equilibrio. La diminuzione della massa muscolare legata all'età, è principalmente attribuita all'atrofia delle fibre muscolari di tipo II che porta ad una diminuzione della forza muscolare. Nel **capitolo 6**, abbiamo studiato se le caratteristiche delle fibre muscolari di tipo II, sono associate o meno al controllo dell'equilibrio in soggetti giovani e anziani. La stabilità dinamica, è stata misurata durante un disturbo dell'equilibrio su un tapis roulant e le fibre muscolari sono state caratterizzate in biopsie muscolari di giovani adulti, anziani normalmente attivi, anziani allenati e anziani con funzione muscolare compromessa. Nonostante la grande variazione nella distribuzione delle fibre muscolari, nella massa muscolare e nella forza muscolare tra i diversi gruppi, queste proprietà muscolari non sembrano essere correlate alla stabilità durante questi squilibri. Ciò indica che gli interventi di prevenzione delle cadute, non dovrebbero concentrarsi solo sul miglioramento della qualità del tessuto muscolare, ma potrebbero anche dover affrontare altri processi di invecchiamento per prevenire il declino funzionale negli anziani.

Sulla base di questa tesi, possiamo concludere che, nonostante il mantenimento della quantità raccomandata di attività fisica quotidiana, l'invecchiamento è associato a una diminuzione della capacità mitocondriale, del metabolismo NAD^+ , della salute muscolare, della stabilità dell'andatura e della funzione fisica. Solo livelli più elevati di attività fisica, raggiunti attraverso un esercizio fisico intenso e regolare, possono contrastare gli effetti dell'invecchiamento sul metabolismo NAD^+ , sulla funzione mitocondriale e sulla salute muscolare. Una migliore comprensione della regolazione della funzione mitocondriale e del ruolo del metabolismo NAD^+ nel muscolo, può fornire indicazioni terapeutiche per contrastare il declino della funzione fisica e dell'età in modo sano.